E

Nicht im Buchhandel.

Ehrlich
1906

Experimentelle Karzinomstudien an Mäusen.

Von

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Ehrlich,
Frankfurt a. M.

Abdruck aus der

Zeitschrift für ärztliche Fortbildung.
Organ für praktische Medizin.

Unter ständiger Mitwirkung von Prof. Dr. **E. v. Bergmann**, Wirkl. Geh. Rat in Berlin, Prof. Dr. **M. Kirchner**, Geh. Ob.-Med.-Rat in Berlin und Prof. Dr. **G. v. Renvers**, Geh. Med.-Rat in Berlin,

redigiert von Prof. Dr. **R. Kutner** in Berlin.

Dritter Jahrgang. 1906. Nummer 7.

Verlag von **Gustav Fischer** in Jena.

Veröffentlichungen

der

„Zeitschrift für ärztliche Fortbildung".

Dr. **Albers-Schönberg** in Hamburg. (Ueber d. gegenw. Stand d. Nachweises von Konkrementen im menschlichen Körper mittels Röntgenstrahlen. — Die Entwicklung und der derzeitige Stand der Röntgentechnik.)

Priv.-Doz. Dr. **Albu** in Berlin. (Ueber Magenkrämpfe, ihre pathognost. Bedeutung u. Behandlung.)

San.-Rat Dr. **S. Alexander** in Berlin. (Die nächsten Aufgaben des ärztlichen Unterstützungswesens. — Die reichsgesetzliche Regelung d. Verhältnisses zwischen Krankenkassen und Aerzten. — Auskunfts- und Fürsorgestellen für Tuberkulöse in Groß-Berlin. — Umschau. — Aerzte u. Krankenkassen im Reichstage.)

Geh. San.-Rat Dr. **Aschenborn** in Berlin. (Die Rechtsgrundlagen d. ärztl. Tätigkeit i. wirtschaftl. Hinsicht. — Rostocker Aerztetag.)

Dr. **H. Baaz** in Graz (Das Citarin u. s. Anwendung i. d. Behandlung.)

Prof. Dr. **Bardenheuer** in Cöln. (Ueber die Prinzipien der Behandlung der Frakturen mittels permanenter Extension.)

Dr. **A. v. Bardeleben** in Bochum. (Die Behandlung der Brandwunden.)

Prof. Dr. **C. Beck** in New York. (Aus d. Gebiete d. Chirurgie; ferner Mitteilungen über wichtige Vorgänge a. ärztl. Gebiete in Amerika. — Zur Roosa-Feier.)

Wirkl. Geh. Rat Prof. Dr. **E. v. Bergmann** in Berlin. (Die Behandlung d. Panaritium. — Aus der diesjährigen Eröffnungsrede des Vorsitzenden der französischen Gesellschaft für Chirurgie.)

Dr. **Paul Bernhardt** in Berlin. (Ueber neuere Lehren in der Psychiatrie.)

Dr. **Boas** in Berlin. (Ueber relative Stenose des Pylorus.)

Dr. **F. Blumenfeld** in Wiesbaden. (Klimatologie und Meteorologie als Lehrgegenstand für Mediziner.)

Dr. **Ph. Bockenheimer** in Berlin. (Ueber Lehrmittel beim chirurg. Unterricht, insbes. z. Veranschaulichung d. operat. Technik. — Die Technik d. Extensionsverbandes. — Nernst-Lampe für med. Zwecke. — Leuchtender Spatel. — Ueber den heutigen Stand der lokalen Anästhesie. — Paquelin und Heißluftapparat mit komprimierter Luft betrieben. — Die ambulante Behandlung von Bubonen. — Die Behandlung der Unterschenkelgeschwüre. — Anwendung des Wasserstoffsuperoxyds in der v. Bergmann'schen Klinik. — Die Technik und Indikationen der lokalen Anästhesie.)

Prof. Dr. **M. Borchardt** in Berlin. (Eine einfache Beckenstütze. — Verletzungen des Rumpfes. I. Teil: Brust. II. Teil: Bauch.)

Dr. **H. Brat** in Berlin. (Die Sauerstofftherapie in der gewerbehygienischen Praxis.)

Dr. **Braun** in Hollenstedt. (Der Landarzt und die freie Arztwahl. — Ein neues Instrument zur Entfernung von Fremdkörpern aus der Nase. — Die Technik der Sauerstoffinhalation.)

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Brieger** in Berlin. (Die Hydrotherapie bei Erkrankungen im jugendlichen Alter.)

Priv.-Doz. Dr. **G. Brühl** in Berlin. (Berufskrankheiten des Ohres.)

Dr. **A. Bruck** in Berlin. (Die Entfernung von Fremdkörpern aus dem Ohre.)

Priv.-Doz. Dr. **Bruhns** in Berlin. (Ueber Hautjucken, s. Ursachen u. Behandlung.)

Dr. **Cassel** in Berlin. (Die Indikationen zur Magenausspülung bei Säuglingen.)

Dr. **H. Coenen** in Berlin. (Die konservative Behandlung gebrochener u. gequetschter Finger und Zehen. — 34. Kongreß der deutschen Chirurgen zu Berlin. — Die Technik der Lumbalpunktion.)

Dr. **M. Cohn** in Berlin. (Zur Technik der Tracheotomie. — Die Behandlung des eingewachsenen Nagels.)

San.-Rat Dr. **E. Cramer** in Cottbus. (Ueberblick über die Unfallheilkunde des Auges.)

Generalarzt Hofrat Dr. **Credé** in Dresden und Dr. **Georgi**, I. Assistent am Stadtkrankenhaus in Johannstadt-Dresden. (Ueber die Silberbehandlung. 1. Wie wirkt Collargol? 2. Ueber die Bedeutung der Silberbehandlung für die ärztliche Praxis.)

Dr. **Czempin** in Berlin. (Ueber Pessarbehandlung. — Ueber Konzeptionsverhütung.)

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Dönitz** in Berlin. (Die Behandl. d. Lungentuberkulose.)

Dr. **H. Eckstein** in Berlin. (Die Technik und Verwendung subkutaner Paraffinprothesen.)

Dr. **C. S. Engel** in Berlin. (Ueber Blutuntersuchungen i. d. ärztl. Praxis. Mit Abb. — Ueber die Kuhmilch als Säuglingsnahrung. — Was ist von der Formalinmilch zu halten? — Ueber die Kontrolle billiger Säuglingsmilch.)

Dr. **H. Engel** in Berlin (und weil. Prof. Dr. **A. Landerer**). (Trockene und feuchte Wundbehandlung. — Ein einfacher Sterilisator für den praktischen Arzt.)

San.-Rat Dr. **Ewer** in Berlin. (Der chronische Rheumatismus.)

Priv.-Doz. Dr. **Finkelstein** in Berlin. (Ueber Tuberkulose im Säuglingsalter.)

Ober-Arzt Dr. **Fischer**, Assistent am St. Marien-Hospital in Bonn. (Ueber eitrige Prostatitis.)

Prof. Dr. **Florschütz** in Gotha. (Der Arzt bei Privatversicherungen.)

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Fürbringer** in Berlin. (Die Zyklotherapie bei Neurasthenie.)

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Goldscheider** in Berlin. (Die Atheromatose der Aorta und ihre Behandlung, einschl. Aneurysmen.)

Priv.-Doz. Dr. **Gottschalk** in Berlin. (Die Behandlung der Uterusmyome.)

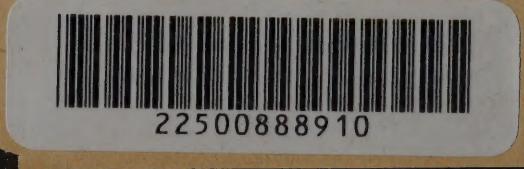
Prof. Dr. **Greef** in Berlin. (Verhütung und Behandlung der Augeneiterung der Neugeborenen.)

Prof. Dr. **E. Grunmach** in Berlin. (Ueber d. diagnostische Bedeutung d. Röntgenstrahlen für die innere Medizin.)

Prof. **von Hansemann** in Berlin. (Die Bedeutung d. pathol. Anatomie f. d. Arzt u. d. med. Unterricht.)

Prof. Dr. **Haug** in München. (Die Ohrfurunkulose und ihre Behandlung.)

Geh. Justiz-Rat Prof. Dr. **Hellwig** in Berlin. (Der Arzt im bürgerlichen Rechtsleben.)


22500888910

LIBRARY
Coll. welMOmec
Call P
No. 5664

Abdruck aus der
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung.
Organ für praktische Medizin.

Unter ständiger Mitwirkung von
Wirkl. Geh. Rat Prof. Dr. **E. v. Bergmann** in Berlin,
Geh. Ob.-Med.-Rat Prof. Dr. **M. Kirchner** in Berlin und
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **G. v. Renvers** in Berlin
redigiert von Prof. Dr. **R. Kutner** in Berlin.

Dritter Jahrgang. 1906. Nummer 7.

Verlag von **Gustav Fischer** in Jena.

Nachdruck verboten.

Experimentelle Karzinomstudien an Mäusen.

Aus dem Zyklus von Vorträgen über „**Grenzgebiete in der Medizin**“, veranstaltet vom Zentralkomitee für das ärztliche Fortbildungswesen in Preußen. (Wintersemester 1905/06.)

Von

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Ehrlich** in Frankfurt a. M.

Hochverehrte Anwesende! Wenn ich in einem Vortragszyklus, welcher hauptsächlich den Interessen der praktischen Medizin gewidmet sein soll, es unternehme, ein rein theoretisches Kapitel zu behandeln, so bedarf dies einer Entschuldigung und Erklärung. Ich will zunächst auch nicht verhehlen, daß, als ich jüngst meinen Plan, an dieser Stelle über Experimente an Mäusetumoren zu sprechen, erwog, mir von verschiedenen Seiten das Bedenkliche dieser Absicht nahegelegt, und ich besonders darauf aufmerksam gemacht wurde, daß in dem Gros der ärztlichen Kreise gerade

dieses Thema wegen des anscheinenden Mißerfolges der experimentellen Forschung auf großes Interesse und großen Anteil nicht rechnen könne. Kein Sachkenner wird die Berechtigung des Einwandes in Abrede stellen können, daß trotz der intensiven Arbeit der letzten Jahre, an der sich die besten Kräfte beteiligt haben, trotz der nicht geringen Zahl der bestehenden Forschungsstätten eine gewisse Stagnation eingetreten ist, und daß es weder auf histologischem noch biologischem Gebiete gelungen ist, in den Hauptfragen einen wirklich entscheidenden Schritt vorwärts zu kommen. Der Grund dieses langsamen Fortschrittes liegt einerseits in der ganz außerordentlichen Schwierigkeit des Themas und in der hiermit im Zusammenhange stehenden ausschließlichen Begrenzung der Fragestellung. Für jeden Forscher, der doch am liebsten aparte Wege geht, war es etwas entmutigend, überall — auch von Laien — stets nur die drei Fragen zu hören: Ist der Krebs ansteckend? Ist der Erreger entdeckt? Ist das Heilserum erfunden? Nun ist es ja im Prinzip sicher das beste, möglichst direkt auf das Ziel loszusteuern — aber nicht immer ist das möglich, nicht immer läßt sich der Stier bei den Hörnern packen, und in solchen Fällen ist es häufig das nützlichste, unbefangen und ohne jede vorgefaßte Meinung ein möglichst reiches Tatsachenmaterial zu sammeln, um so eine breite Basis für die Schlußfolgerungen zu gewinnen.

Über die Schwierigkeiten, welche der Ausführung dieser Absicht begegneten, will ich nicht sprechen und hier nur bemerken, daß es mir im Laufe der Jahre und durch die Hilfe meiner bewährten Mitarbeiter gelungen ist, schließlich ein wenig weiter zu kommen und einen Einblick in den Mechanismus bestimmter Immunitätsvorgänge zu gewinnen, der vielleicht für die therapeutische Behandlung des Krebsproblems später von Bedeutung werden kann. Zurzeit handelt es sich aber — und ich möchte das ganz ausdrück-

lich betonen — ausschließlich um Versuche an Tieren, speziell an kleinen Tieren, die direkt auf die Praxis nicht übertragen werden können. Wenn ich trotzdem es wage, in diesem Kreise über solche Versuche zu sprechen, so entspringt dies der Überzeugung, daß die Richtung der experimentellen Therapie überhaupt unseren Ärztestand tief berührt. Nachdem die praktische Heilkunde Jahrhunderte, Jahrtausende in den Banden der Empirie gelegen hat, nachdem die Pharmakologie sich wesentlich mit symptomatischen Arzneiwirkungen befaßt hat, ist in den letzten beiden Jahrzehnten in der Auffassung des Heilproblems ein vollkommener und verheißungsvoller Umschwung eingetreten. Der Zweck der experimentellen Therapie ist es, künstlich Krankheiten bei Tieren zu erzeugen und diese dann in spezifischer Weise der Heilung zuzuführen.

Zunächst scheint diese Richtung, wenn ich von der durch Brown-Séquard inaugurierten und in der Behandlung des Myxödems so erfolgreichen Organotherapie absehe, besonders in der Bekämpfung der Infektionskrankheiten von größtem Belang zu sein. Hier sind es drei Männer, die an erster Stelle als Pfadfinder der neuen Richtung erwähnt werden müssen: Pasteur (Lyssa), Robert Koch (Tuberkulose), v. Behring (Diphtherie). Durch den von Metschnikoff und Roux erbrachten Nachweis, daß die Erreger der Lues auf Affen übertragen werden können, ist für diese Richtung ein neues wichtiges Gebiet eröffnet worden, dem sich wohl bald noch viele andere anschließen werden. Zurzeit beschäftigt insbesondere die Frage der experimentellen Trypanosomenerkrankungen eine Anzahl von Forschern, und es dürfte der von mir im Verein mit Shiga erbrachte Nachweis, daß es gelingt, Mäuse, die mit den Parasiten des Mal de Caderas infiziert sind, durch Zuführung eines bestimmten Farbstoffes, des Trypanrots, vollkommen zu heilen, also eine wirkliche Sterilisation eines von Protozoen durch-

setzten Organismus zu erzielen, dazu ermuntern, auf dem Wege der spezifischen Chemotherapie energisch weiter fortzufahren.

Wenn man den Gang derartiger Studien unbefangen übersieht, so wird man sehen, daß die Arbeit des Experimentators dann zu einem gewissen Abschlusse gelangt ist, wenn es ihm — häufig erst nach jahrelangem Streben — gelingt, im Tierversuch einwandfreie und sichere Resultate zu erzielen. Ist dieses aber einmal geglückt, so pflegt die Übertragung auf die menschliche Pathologie eine sichere, wenn auch nicht unmittelbare Konsequenz zu sein. Es können noch viele Jahre vergehen, ehe es gelingt, das Heilprinzip auf den Ernstfall der Bekämpfung der natürlichen Krankheiten des Menschen auszudehnen und den hier herrschenden eigenartigen Verhältnissen anzupassen.

Als vor Jahren der Krieg im fernen Osten um Port Arthur entbrannte, hat die ganze gebildete Welt mit Spannung den langsamen und graduellen Fortschritt der Belagerung verfolgt. Das Schicksal der Festung war besiegelt, als es den Gegnern gelungen war, die äußeren Bollwerke zu gewinnen; ob der definitive Fall 1—2 Monate, ob $^1/_2$ Jahr später stattfand, war von mehr nebensächlichem Interesse. Ganz ähnlich verhält es sich bei dem langwierigen Cernierungs- und Minierkriege des Experimentators gegen die Krankheiten. Hier ist das Gelingen des Tierversuches gleichbedeutend mit der Bezwingung des Befestigungsgürtels, die den Fall der Feste nach sich zieht. Deswegen glaube ich, daß auch die Ärzte für diese präparativen Vorphasen, die aber doch die Grundlagen des definitiven Erfolges bilden, Interesse haben werden.

Ich gehe nun zur Schilderung unserer Versuche über: Von allen Tierspezies sind für Karzinomtransplantationen Ratten und besonders Mäuse am geeignetsten, wie aus den Versuchen von

Hanau, Morau, Loeb und vor allem Jensen hervorgeht, denen sich die Experimente von Borrel in Paris, sowie die von Leonor Michaelis in dem von Leyden'schen Institut anschlossen.

Allerdings fiel im Anfange die Beschaffung des nötigen Materials außerordentlich schwer, da es mir innerhalb eines Jahres absolut nicht gelingen wollte, eine einzige krebskranke Maus zu erhalten. Dies wird Sie nicht wundern, wenn Sie bedenken, daß der Präsident des Londoner Karzinominstituts, Bashford, unter 30000 Mäusen nur 12 Tumormäuse entdecken konnte. Aber schließlich gelang es uns, diesen Übelstand zu überwinden. Wir erhielten im Laufe der letzten Jahre ungefähr 230 primäre Krebsmäuse und somit ein Material, wie es wohl bisher noch nicht in einer Hand vereinigt war und auch nicht von der Gesamtheit aller bisher über Karzinom Arbeitenden erreicht wurde. So sind im Institut Pasteur ungefähr 30 Mäuse zur Verwendung gekommen; der Leiter des Londoner Krebsinstituts, Bashford, hat nur 12 erhalten, und ähnliche Zahlen kehren überall wieder. Dieses große Material wurde dazu benutzt, um sichere Erhebungen über die Anatomie, Histologie und Biologie des Mäusekarzinoms zu gewinnen, an denen sich insbesondere mein bewährter Mitarbeiter, Herr Dr. Apolant beteiligt hat, der seine Resultate demnächst in monographischer Form veröffentlichen wird.

Es hat sich hierbei die interessante Tatsache ergeben, daß alle unsere Tumormäuse ausschließlich Weibchen sind, und zwar meistens solche, die zu Zuchtzwecken dienten, und deren größter Teil von einigen ganz bestimmten Stellen geliefert wurde. Die mikroskopischen Untersuchungen zeigten, daß es sich in allen Fällen um Neubildungen der Mamma handelte, die verschiedene Typen darstellen, wenn sie auch durch ein enges Band miteinander verbunden sind. Ich will hier auf die näheren Details nicht eingehen, sondern

nur die Einteilung der gefundenen Geschwulsttypen geben, die Herr Dr. Apolant seiner Arbeit zugrunde gelegt hat. Es handelt sich hier um:

A. Spontane Tumoren:

I. Die Adenome:

a) Adenoma simplex,
b) Cystadenoma simplex,
c) Adenoma cysticum oedematosum s. haemorrhagicum,
d) Cystadenoma papilliforme.

II. Die Karzinome:

a) Carcinoma simplex alveolare, inkl. Cystocarcinoma haemorrhagicum,
b) Carcinoma papillare inkl. spaltenbildendes Karzinom.

Von ganz besonderer Wichtigkeit ist es, daß es sich bei allen diesen Tumoren, wie aus der Zusammenstellung hervorgeht, um epitheliale Neubildungen handelt, während wir den Endotheliomen, die ja in der einschlägigen Literatur eine gewisse Rolle spielen, an unserem Material nicht begegnet sind. Wenn erstere auch in manchen Beziehungen abweichen von dem, was man in der menschlichen Pathologie als Karzinom bezeichnet, so sind wir doch zu der Anschauung gelangt — und ich verweise hier auf die früheren Angaben von Borrel, Haaland und L. Michaelis sowie besonders auf die ausführlichen Mitteilungen von Apolant — daß diese Neubildungen im wesentlichen doch mit dem Karzinom des Menschen in Analogie zu stellen sind, und daß daher diese Studien durchaus eine Grundlage für die entsprechenden Verhältnisse beim Menschen abgeben.

94 unserer Tumoren kamen zur Verimpfung, jedoch war dieses Bemühen nur an der kleinen Zahl von 11 Primärtumoren von Erfolg gekrönt. Unseren Vorgängern ist es genau so ergangen, indem z. B. Jensen von 7 Primärtumoren nur

einen zur Fortpflanzung bringen konnte. Bei unserem Material haben wir beobachtet, daß von den mit einer primären Geschwulst geimpften Mäusen — wir verwandten je nach der Größe des Ausgangstumors 20—30 Tiere zu der Impfung — gewöhnlich nur ganz vereinzelte Exemplare, 1–2, auch 3 Mäuse, selten 6—7 angingen. Paßt man nun den Zeitpunkt ab, an dem diese Tumoren eine gewisse Größe erreicht haben, und pflanzt sie dann weiter fort, so gelingt es in einer Reihe von Fällen, eine ganz erhebliche Steigerung der Proliferationsenergie zu erreichen. Wir verfahren hierbei genau wie der Bakteriologe, der durch Tierpassagen eine Virulenzsteigerung der Bakterien zu erzielen sucht, indem wir das gesamte, von den Anfangsimpfungen herstammende Tumormaterial in toto zu Weiterimpfungen benutzen und dann aus den verschiedenen Serien immer diejenigen Tumoren auswählen, die sich bei einzelnen Mäusen am schnellsten entwickelten. So gelang es uns, zu Tumoren von einer Wachstumsenergie zu gelangen, wie sie bisher wohl weder in der Praxis noch im Experiment beobachtet worden sind. Diese erhöhte Wachstumsenergie zeigt sich erstens in einer großen, fast 100 Proz. erreichenden Impfausbeute und zweitens in dem außerordentlich rapiden Wachstum. So erreichte z. B. der Tumor Nr. 7 binnen 8 Tagen etwa die Größe einer Mandel. Dementsprechend ergab die Fortpflanzung eines Tumors nach 8 Tagen 10 Tumoren. Würden diese wieder insgesamt auf 10—15 Mäuse verpflanzt, so hätte man nach 14 Tagen 100 Tumormäuse. Es ergibt sich hieraus, daß, wenn alle diese Impfungen sukzessive in voller Stärke ausgeführt worden wären, wir bei der 70. Generation, bei der wir nun angelangt sind, eine Tumormenge erreicht hätten, die die menschliche Fassungskraft absolut übersteigt. Es würde nämlich ein Geschwulstvolumen erreicht worden sein, das in Würfelform gedacht eine Kantenlänge hätte, zu deren Durch-

eilung das Licht hunderttausend Jahre bedürfen würde. Auf die Erreichung eines so virulenten Materials haben wir den allergrößten Wert gelegt, da gerade für Immunisierungs- und Heilversuche der Besitz derartiger Krebsstämme von größtem Werte ist. Ebenso, wie der Bakteriologe, der Heilstudien anstellt, danach trachtet, eine Kultur zu besitzen, die jedes Tier tötet, ebenso wird auch der Karzinomforscher das Bedürfnis fühlen, mit einem Stamme zu arbeiten, der möglichst konstant angeht. Mit dem Pariser Stamm, der nur in 10 Proz. angeht, kann nach dieser Richtung experimentell kaum gearbeitet werden, und selbst bei dem berühmten Stamme Jensen's, der höchstens in 30, gelegentlich bis 40 Proz. angeht, ist ein therapeutisches Arbeiten schon sehr erschwert und nicht immer ganz sicher.

Aber noch eine andere unerwartete Frucht haben wir aus diesen Studien gezogen. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß sich bei diesen überhasteten und ad maximum getriebenen Propagationen der Karzinome schließlich eine Sarkomentwicklung im Bindegewebe einstellte. Wir haben diesen Fall bis jetzt dreimal beobachtet und verfügen daher über drei verschiedenartige Sarkome, die wir bereits seit vielen Generationen fortpflanzen können. Das eine dieser Sarkome ist ein reines Spindelzellensarkom, während in den anderen beiden noch ein Teil der Zellen einen mehr polymorphen Charakter aufweist. In den ersten Stadien der Sarkomentwicklung findet man beide Geschwulsttypen nebeneinander; es handelt sich also gewöhnlich um einen Mischtumor, dessen Bau vollkommen dem des Carcinoma sarcomatodes von Hansemann's entspricht, In zwei Fällen wurde aber diese Phase rasch überschritten, indem das Sarkomgewebe das Karzinom eliminierte. Diesen Vorgang kann man künstlich jederzeit nachmachen. Mischt man z. B. ein Spindelzellensarkom mit einem typischen Karzinom, so ist der erste Tumor, den wir er-

zielen, ein Mischtumor. In der nächsten Generation verringert sich aber der Karzinomanteil, um mit der dritten ganz zu verschwinden, so daß wieder ein Reinsarkom vorliegt. Unser dritter Sarkomfall verhielt sich dagegen etwas anders, indem hier kein Exklusionsverhältnis bestand, sondern Karzinom und Sarkom mehr symbiotisch nebeneinander vegetierten. In diesem Falle ist es Herrn Dr. Haaland, der in unserem Institut arbeitete, gelungen, auf künstlichem Wege aus dem Gemisch den Sarkomanteil rein zu gewinnen. Der hier eingeschlagene Weg schließt sich wieder genau der Technik an, die aus dem von uns verfolgten Prinzip, die Karzinomzelle als solche mit einem bestimmten Bakterium technisch in Parallele zu setzen, entspringt. Die Karzinomzelle ist in diesem Falle das vermehrungsfähige Agens, der Organismus der Maus das Kulturmedium. Wenn man z. B. von einer Kultur, die zwei verschiedene, sonst schwer trennbare Bakterien enthält, eine der Komponenten isolieren will, so gelingt das in vielen Fällen durch eine Wärmesterilisation, die so ausprobiert ist, daß der eine Mikroorganismus abgetötet wird, der andere noch am Leben bleibt. Genau in derselben Weise ist auch Haaland verfahren, indem er nachwies, daß durch Erhitzen des Tumors auf 45° ganz vorwiegend die Karzinomanteile abgetötet wurden und man so ein Reinsarkom durch Verimpfung des Magmas erhalten konnte. Letzthin ist es noch geglückt, einen Tumor von ganz abweichender Art zu erhalten. Es handelt sich hier um einen intraabdominal gelegenen Tumor einer weiblichen Maus, der von uns und Herrn Kollegen Albrecht als Chondrom angesprochen wird. Die Struktur der transplantierten Tumoren bestätigte diese Diagnose vollkommen. Die Verimpfung dieser Geschwulst ergab interessante Resultate, indem sich — allerdings ganz langsam — bei fast 100 Proz. aller subkutan geimpften Tumoren Knorpelgeschwülste entwickelten, die teilweise

im Laufe von Monaten eine nicht unbeträchtliche Größe erreichten. Durch sukzessive Weiterimpfung ist es uns gelungen, die Proliferationskraft auch dieses Tumors zu erhöhen, so daß er nicht nur schneller wächst als früher, sondern häufig auch einen Umfang erreicht, der dem unserer größten Karzinome und Sarkome nicht nachsteht. Sehr interessant ist die Tatsache, daß das Chondrom außerordentlich reichlich mit Blutgefäßen versehen ist, so daß schon junge Tumoren ganz im Gegensatz zu den weiß erscheinenden Impfkarzinomen schwärzlich durch die Haut hindurchschimmern. Bemerkenswert ist ferner, daß bei intraperitonealer Verimpfung des Geschwulstmaterials die Partikelchen nur in ganz beschränkten Mengen weiterwachsen. Man findet bei der Sektion ein oder zwei zwischen den Falten des Peritoneums versteckte, den Corpora oryzoida des Menschen analoge Gebilde, die oft nur mit größter Mühe aufgefunden werden können, und die mikroskopisch aus Knorpelmasse bestehen. Das Zentrum dieser freien Körperchen ist meistens nekrotisch, während die Peripherie noch lebensfähige und transplantable Zellen enthält. In Rücksicht darauf, daß dieser Tumor bei einer weiblichen Maus in abdomine gefunden wurde und daß an dieser Stelle kein Knorpelgewebe vorkommt, nehmen wir an, daß es sich hier um den Rest eines Fötus handelt, bei dem nur der Knorpelanteil zu einseitiger, tumorartiger Proliferation gediehen ist. Auf diese Weise würde sich auch der hohe Prozentsatz des Impferfolges, wie wir ihn bei der Originalgeschwulst gefunden haben, leicht erklären, da gerade das embryonale Gewebe bei der gleichen Tierspezies sich nach den vorliegenden Erfahrungen glatt transplantieren läßt, und dies um so leichter der Fall sein muß, wenn dasselbe eine erhöhte Wuchskraft gewonnen hat, die dann von uns noch künstlich gesteigert werden konnte. Diese Erklärung liegt bei der Eigenart des Knorpelgewebes viel näher, als die Annahme eines spezifischen

Erregers der die Tumorzelle zu Knorpelbildung anregen, sollte. Wenn wir diese Anschauungen annehmen, so folgt ohne weiteres, daß die Wuchsenergie der Geschwülste als solche absolut nicht die Notwendigkeit von Parasiten in sich trägt, sondern ausschließlich auf cellularem Wege erklärt werden kann.

Wie Sie sehen, ist es uns gelungen, im Laufe der Zeit ein Tumormaterial von größter Mannigfaltigkeit zu erhalten. Natürlich war die Erreichung der verschiedenen Tumorarten nicht Selbstzweck, sondern nur ein Mittel, um bestimmte Fragen der Biologie des Karzinoms der Lösung näher zu bringen.

Für jeden, der sich mit Mäusetumoren beschäftigt hat, wird die schon früher erwähnte Tatsache höchst auffällig erscheinen, wie außerordentlich schwierig es ist, selbst unter den allerbesten Bedingungen eine Transplantation spontaner Mäusekarzinome zu erreichen. In unserem Laboratorium, wo die Technik so ausgebildet ist, sind die Resultate, trotzdem wir stets große Mengen Impfmaterial verwenden, außerordentlich ungünstige. Ich habe die Zahlen der letzten überimpften 21 Tumoren zusammengestellt. Es gelangten im ganzen, nach Abzug der interkurrent gestorbenen Mäuse, 282 zur Impfung. Der positive Ausfall an entstandenen Tumoren betrug 2, indem in zwei Impfserien je eine Maus Tumorbildung zeigte. Auf jeden Fall sprechen diese Resultate, die sich mit den früheren vollkommen decken, entschieden gegen eine irgendwie starke Infektiosität des Spontankarzinoms; andererseits folgt aus diesen Versuchen, daß der normale Mäuseorganismus — es ist ganz gleichgültig, ob man junge oder alte Tiere, Männchen oder Weibchen verwendet — gewisse Vorrichtungen besitzen muß, die das Weiterwachsen der fertigen Tumorzellen verhindern, sofern diese nicht durch Passagen einen besonders hohen Grad der Viru-

lenz erreicht haben. Auf jeden Fall sehen wir, daß entsprechend diesen Anschauungen bei der wirklichen Tumorbildung zwei ganz verschiedene Momente in Betracht kommen:

1. die primäre Entstehung der karzinomatösen Zellumänderungen, und

2. das Auswachsen dieses originären Kleingebiets modifizierter Zellen zu einem wirklichen Tumor.

Diese Bedingungen des Beginns und Fortschreitens sind ganz voneinander verschieden. Es liegen hier die Verhältnisse etwa wie bei der Tuberkulose. Eine Zuführung von Tuberkelbazillen ist natürlich die notwendige Voraussetzung der entstehenden Tuberkuloseerkrankung, aber es ist glücklicherweise durchaus nicht notwendig, daß sich an jede Zufuhr der Tuberkelbazillen eine fortschreitende Erkrankung anschließen muß.

Durch die experimentelle Transplantation können wir den ersten Akt, nämlich die Entstehung der Tumorzelle eliminieren, indem wir das fertige und vermehrungsfähige Agens direkt dem Organismus zuführen. Wir sehen dann aber, daß gewöhnlich der Organismus durchaus nicht geeignet ist, diese Tumorzellen in entsprechender Weise zur weiteren Entwicklung zu bringen; es fehlt also gewöhnlich die Bedingung für die Proliferation. Diese Divergenz der beiden Konditionen tritt auch in scharfer Weise darin zutage, daß man gar nicht so selten eine vollkommen spontane Rückbildung primärer Mäusegeschwülste beobachtet. Die Frequenz des Karzinoms ist daher durchaus nicht nur von der Anwesenheit eines hypothetischen Infektionserregers und der Möglichkeit, denselben zu akquirieren, abhängig, vielmehr spielt hier eine sehr große und nach meiner Ansicht überwiegende Rolle die Resistenz des normalen Organismus, die ihrerseits von vielen Faktoren, Abstammung und Rasse, Art der Hal-

tung und Ernährung usw. abhängig sein kann, wie das auch Jensen schon in seinen ersten Arbeiten angenommen hat.

Hier aber experimentell einen etwas näheren Einblick zu gewinnen, ist von allergrößter Wichtigkeit, und ich gehe nun auf die Schilderung einiger sich hierauf beziehender Experimente über. Wie Sie wissen, ist es eine Erfahrung, daß im allgemeinen Tumoren nur auf die gleiche oder eine so nahestehende Tierspezies, daß die Möglichkeit der Bastardierung gegeben ist, übertragen werden können.

Dementsprechend sind auch die zahlreichen Versuche meines früheren Mitarbeiters, Herrn Dr. Sticker, Menschentumoren auf die verschiedenen Laboratoriumstiere, Hund, Meerschweinchen usw. zu übertragen ohne Ausnahme resultatlos verlaufen. Ebensowenig ist es Prof. Metschnikoff, wie er mir jüngst mitteilte, jemals gelungen, maligne Geschwülste des Menschen auf anthropoide Affen zu verpflanzen. Impft man dagegen eine Ratte mit einem unserer Sarkome, so sieht man schon in den allerersten Tagen einen schnell wuchernden Tumor sich bilden, der bis ungefähr zum sechsten Tage zunimmt.

Zu dieser Zeit besteht die meist sackförmige Geschwulst aus einem mächtigen typischen Tumormantel, der den Rest der nekrotischen Impfmassen umschließt. In der Peripherie geht die Geschwulst in ein entzündliches Gewebe über. Auch das Karzinom ist, obwohl in beschränkterem Maße, fähig, im Rattenorganismus zunächst zu wuchern, und das gleiche gilt von künstlichen Mischungen von Karzinom und Sarkom. Wie die ausgestellten Präparate zeigen, ist eine derartige Mischgeschwulst auf der Ratte von der auf einer Maus erzeugten nicht zu unterscheiden.

Die Divergenz beider Tierspezies zeigt sich dagegen im späteren Verlauf. Während nämlich bei der Maus der Tumor stetig weiterwächst, er-

reicht die Wuchskraft bei der Ratte schnell und zwar nach etwa 1 Woche ein Ende. Die Tumorzellen werden nekrotisch und entweder resorbiert oder nach außen abgestoßen. Wie sind diese Resultate zu erklären? Wir sehen zunächst aus dem üppigen Wachstum der Tumorzelle, daß in dem Organismus der Ratte keine Stoffe vorkommen, die als solche auf die Mäusezellen vernichtend gewirkt haben könnten. Weiterhin geh auch aus der erheblichen Proliferationskraft hervor, daß im allgemeinen die von der Maus stammenden Zellen die zu ihrer Ernährung hauptsächlich nötigen Materialien im Organismus der Ratte vorfinden und dieselben assimilieren. Zu einer Erklärung der plötzlichen spontanen Rückbildung des Tumors auf der Ratte führen folgende Versuche: Impft man einen Rattentumor auf der Höhe der Entwicklung auf Ratte und Maus, so überzeugt man sich, daß die Mäuseimpfungen in typischer Weise angehen, während die Rattenimpfungen negativ verlaufen. Impft man ferner zickzackförmig von Maus auf Ratte auf Maus auf Ratte u. s. f., so läßt sich der Tumor beliebig lange fortzüchten, ohne an Wuchskraft zu verlieren. Diese Tatsachen machen es sehr unwahrscheinlich, daß die Tumorzellen im Rattenorganismus durch etwa entstandene Antikörper direkt abgetötet werden. Viel näher liegt folgende Annahme, die ich zunächst wieder an einem bakteriologischen Beispiel exemplifizieren möchte. Will man aus einem Sputum Influenzabazillen isolieren, so pflegt die erste Kultur ohne weiteres anzugehen; ebenso gelingt es ab und zu, noch einmal eine Abimpfung der Ausgangskultur zu erreichen; dagegen versagen weitere Passagen stets, wenn man nicht für die späteren Kulturen Blutagarröhrchen verwendet. Mit diesen kann jedoch die Kultur, wie Pfeiffer gezeigt hat, beliebig lange fortgepflanzt werden. Sie sehen also, daß für das Wachstum der Influenzabazillen neben den gewöhnlichen Nährmaterialien, wie sie im

Nähragar enthalten sind, und wie sie auch für das Wachstum der überwiegenden Mehrzahl von Bakterien vollkommen ausreichen, ein spezifisches „Inzitament" notwendig ist. Bei der ersten Abimpfung ist durch die Beimengung des hämorrhagischen Sputums diesem Bedürfnis Genüge getan; hat sich aber dieser Vorrat erschöpft, so ist das Wachstum der Influenzabazillen unmöglich. Ähnlich stelle ich mir die Verhältnisse vor, wenn wir unsere Mäusetumoren auf Ratten übertragen. — Um einen Nährstoffmangel im banalen Sinne kann es sich nicht handeln, denn dagegen spricht das geradezu üppige Anwachsen innerhalb der ersten Woche. Der Rattenorganismus enthält somit nicht nur keinen Antistoff gegen die Karzinomzelle, sondern er führt denselben Nährmaterialien in der reichsten Weise zu, die eine starke Proliferation ermöglichen. Aber offenbar ist zum dauernden Wachstum der Zelle die Anwesenheit und die Zufuhr dieser banalen Nährstoffe nicht ausreichend; ebenso wie der Influenzabazillus noch eine geringe Menge Hämoglobin bedarf, ebenso bedarf offenbar das Mäusekarzinom eines bestimmten spezifischen X-Stoffes, der im Mäuseorganismus vorkommt und von dem durch die Impfung eine gewisse Menge in die Ratte übertragen wird. Proportionell der Menge dieses mit dem Impfmaterial eingeführten Stoffes wächst der Tumor. Ist aber der Vorrat erschöpft, so gelingt die Weiterzüchtung der Geschwulst nur, wenn man sie in einen Organismus bringt, der den Stoff X enthält, i. e. die Maus, nicht aber die Ratte. Ich möchte also die natürliche Immunität der Ratte auf den Mangel eines unentbehrlichen Wuchsstoffes zurückführen und sie daher im Gegensatze zu den gewöhnlichen Formen der aktiven und passiven Bakterienimmunität als eine atreptische bezeichnen.

Impft man Ratten, die schon einmal geimpft waren, nach entsprechender Zeit ein zweites Mal mit demselben Tumor, so ist das Resultat von

Anfang an negativ. Wir werden daher anzunehmen haben, daß die Erfolglosigkeit dieser zweiten Impfung auf einer aktiv erworbenen Immunität beruht, also auf einer Antikörperbildung, die durch Resorption der Tumormassen zustande gekommen ist.

Um eine andere Form der Atrepsie dürfte es sich bei denjenigen Versuchen handeln, die zur Erklärung der Seltenheit makroskopischer Metastasen bei den Mäusen angestellt wurden. Allerdings ist durch die schönen Untersuchungen Haaland's erwiesen, daß mikroskopische Metastasen in den Lungen in etwa 30 Proz. aller Fälle angetroffen werden, immerhin bleibt es auffallend, warum sich dieselben nur so selten zu makroskopisch sichtbaren Knoten entwickeln.

Ahmt man die Metastasenbildung im Versuch in der Weise nach, daß man Tiere, die mit einem schnell wachsenden Tumor erfolgreich vorgeimpft sind, nach 8—10 Tagen mit demselben oder einem anderen Tumor nachimpft, so geht diese zweite Impfung bis auf wenige Ausnahmen nicht an. Am einfachsten erklärt sich diese Erscheinung damit, daß der gut vaskularisierte erste Tumor, der bei seinem Riesenwuchs gleichsam mit tausend Mäulern Nahrung schöpft, die für sein Wachstum notwendigen Nährsubstanzen so vollkommen dem Blut entreißt, daß für die unter viel ungünstigeren Ernährungsbedingungen befindlichen sekundär verimpften, ebenso wie für die embolisch verschleppten Zellen keine für ihr weiteres Wachstum genügende Menge übrig bleibt. Ich betrachte daher die Seltenheit der natürlichen Metastasen und das Versagen der sekundären Nachimpfungen als ein Zeichen einer anderen Form der Atrepsie. Im besten Einklange steht damit die Tatsache, daß bei ganz langsam wachsenden Tumoren, z. B. bei Chondromen doppelseitige Tumoren gelegentlich beobachtet werden. Das Ausbleiben makroskopischer Metastasen spricht daher durchaus nicht gegen den bösartigen Charakter dieser Geschwülste,

sondern ist eben der Ausdruck einer besonderen Form der Malignität, die durch eine kolossale Wachstumsenergie bedingt ist. Vielleicht darf ich hier einen Moment verweilen und einen kurzen Rückblick auf die Ursachen der natürlichen Resistenz der Mäuse gegenüber der Transplantation des spontanen Karzinoms werfen.

Über die Ursachen der ersten Entstehung der primären zum Karzinom überleitenden Zellveränderungen wissen wir nichts. Ist dieselbe aber einmal eingetreten, so kaun sie nur zur Tumorbildung führen, wenn die modifizierten Zellen in der Lage sind, die notwendigen Nährmaterialien in genügender Menge heranzuziehen. Nun ist es ja ohne weiteres klar, daß wohl zum größten Teile die Substanzen, die das Wachsen der Karzinomzelle bedingen, auch von den Zellen der Körpergewebe assimiliert werden können, oder wenn wir das im Sinne meiner Seitenkettentheorie ausdrücken wollen, daß die dem Zellwachstum dienenden, also rein assimilatorischen Rezeptoren der Karzinomzellen identisch sind, wenigstens zu einem Teil, mit denen anderer Körperzellen. Die Verteilung der Nährsubstanzen des Körpers in den verschiedenen Organen wird nun, wenn wir einen bestimmten bindungsfähigen Stoff ins Auge fassen — und nur um assimilationsfähige Stoffe handelt es sich beim Wachstum der Zelle — reguliert 1. durch die Zahl der in einzelnen Zellen sitzenden Rezeptoren und 2. durch die Avidität derselben. Es ist wohl im Sinne einer zweckmäßigen Oikologie anzunehmen, daß hier zwischen den einzelnen Organen bestimmte Beziehungen vorhanden sind, und die Rezeptoren der verschiedenen Organe eine feine Abstufung ihrer Avidität zeigen, die im normalen Organismus wohl stets nach gleichbleibenden Prinzipien verlaufen muß. Entsteht nun eine Tumorzelle, so wird ein übermäßiges Wachstum nur erreicht werden können, wenn die Rezeptoren dieser Zelle eine relativ höhere Avidität gegenüber den be-

treffenden Stoffen besitzen. Nur unter diesen Bedingungen wird die primäre Entstehung der Zellanaplasie von einer Tumorbildung gefolgt sein. Wenn wir nun aber einen solchen Primärtumor auf Hunderte anderer Mäuse übertragen und sehen, daß er bei keiner dieser Tiere angeht, so werden wir nach meiner Ansicht daraus folgern, daß gegenüber dem Durchschnittsorganismus der Mäuse die transplantierte Tumorzelle keine höhere Avidität der Rezeptoren besitzt. Wir kommen also zum Schluß, daß das Wesen der Tumorentstehung darin bedingt ist, daß hier im allgemeinen eine Aviditätsverminderung der betreffenden Rezeptorenapparate des ganzen Organismus vorhanden ist, und daß diese an letzter Stelle die Ursache des Krebswachstums ist. Eine Schädigung des Gesamtorganismus braucht an diese Rezeptorenschwäche nicht im mindesten geknüpft zu sein, wenn nur die relativen Verhältnisse die zwischen den einzelnen Organen bestehen, hierbei keine Änderung erfahren haben.

Von diesem Standpunkt aus erklären sich auch die Erfahrungen von L. Michaelis, Borrel und Bashford, daß nämlich der sicher nicht sehr hoch viurlente Jensen'sche Stamm zunächst nur auf dänische Mäuse gut angeht, weniger dagegen auf deutsche, französische und englische.

Bei weiteren Transplantationen hört allerdings dieser Unterschied auf. Die Erklärung dieser Erscheinung ist eine sehr naheliegende. Die Virulenzsteigerung der Tumoren beruht nach meiner Ansicht zu einem großen, wenn nicht ausschließlichen Teil darauf, daß hier die Avidität der Rezeptoren ad maximum gesteigert ist. Derartige Tumoren gehen dann infolge dieser maximalen Avidität fast bei allen Tieren gleichmäßig an, ja sie wachsen auch primär bei Ratten üppig, während der Jensen'sche Tumor hier überhaupt nicht zum Anwachsen gebracht werden konnte. Ich sehe deshalb das Wesen der Virulenzsteigerung in einer durch künstliche Auslese erzeugten Er-

höhung des Rezeptorenapparates ad maximum, der die Bedingungen der normalen Atrepsie aufhebt. Diese Anschauung erklärt auch vielleicht die Häufigkeit des Karzinoms im vorgeschrittenen Alter, daß ja vielfach mit einer Verminderung der vitalen Funktionen verknüpft ist.

Soviel über die Anschauungen, die ich über das Wesen der natürlichen Resistenz der Mäuse auf Grund der Versuche mir gebildet habe. Die große Bedeutung dieser Frage und die Notwendigkeit, eine Erklärung hierfür zu suchen, ist natürlich von meinen Vorgängern, insbesondere von Borrel in schärfster Weise erkannt worden, der in der Lösung dieser Frage geradezu den Schlüssel des ganzen Karzinomproblems sah. Die von mir gegebene Erklärung steht in bester Harmonie mit den Anschauungen einer großen Reihe bewährter Pathologen, die die konstitutionelle Seite der Karzinomerkrankung immer und immer wieder in den Vordergrund geschoben haben. Ob diese Konstitutionsänderung vererbbar ist, ob und durch welche Umstände sie künstlich erzeugt werden kann, das wird hoffentlich auch in Bälde auf dem Wege des Experiments zur Entscheidung gebracht werden können, da die zugrunde liegende Aviditätsverringerung der experimentellen Erforschung zugängig ist. Erst wenn diese Verhältnisse eingehend erforscht sind, und erst wenn wir wissen werden, ob es überhaupt möglich ist, die Aviditätsverhältnisse der Körperzelle im positiven Sinne zu beeinflussen, wird es möglich sein, aus dieser Anschauung therapeutische Konsequenzen zu ziehen. Solange dieses nicht der Fall ist, müssen wir einen näherliegenden Mechanismus, den der Immunisierung ins Auge fassen. Jensen ist der erste, der diese Frage experimentell in Angriff genommen hat, indem er einerseits bei Kaninchen ein Immunserum erzeugte und andererseits Mäuse mit abgetötetem Krebsmaterial immunisierte. Mit bekannter Vorsicht und Zurückhaltung hat sich Jensen über seine Versuche geäußert, indem er

sagt: „Es scheint möglich zu sein, gesunden Mäusen eine aktive Immunität beizubringen; es scheint ebenfalls die Möglichkeit vorhanden zu sein, Mäuse, die schon durch Impfung kleine Geschwülste bekommen haben, zu immunisieren, mit dem Resultate, daß das Geschwulstgewebe zerfällt und resorbiert wird. Es ist ferner möglich, durch Einimpfung gequetschter Geschwulstmassen auf Kaninchen und andere Tiere ein spezifisches Heilserum darzustellen, dagegen ist es nicht möglich gewesen, Methoden zu finden, die ein sicheres Resultat garantieren."

Trotzdem über diese Frage sicher viel gearbeitet worden ist, ist nur relativ wenig publiziert worden. So berichtet Clowes, daß Mäuse, bei denen Tumoren spontan zur Resorption gelangen, in ihrem Serum karzinomfeindliche Stoffe enthalten. Allerdings lassen sich gegen die Deutung dieser Versuche mancherlei Einwendungen machen. Bashford hat, soweit ich sehe, keine Immunität erhalten, und auch ein so ausgezeichneter Untersucher wie mein früherer Mitarbeiter Leonor Michaelis, der Mäuse mit Karzinommaterial, das mit Chloroform abgetötet wurde, behandelte, hat nie eine Andeutung von Immunität gesehen. Die Immunisierten Mäuse reagierten auf eine folgende Impfung mit lebenden Krebszellen genau so, wie die nichtbehandelten.

Dieser Widerstreit der Experimentatoren ist wohl die Hauptschuld gewesen, daß in weiten Kreisen der Ärzte und des Publikums, den anfänglich hochgespannten Hoffnungen, welche man dieser ganzen Richtung entgegenbrachte, eine gewisse Skepsis gefolgt ist. Einen deutlichen Ausdruck findet diese Entmutigung darin, daß ein so ausgezeichneter Forscher wie Ribbert in seinem neuesten Geschwulstwerke die Serumtherapie der Karzinome überhaupt nicht erwähnt, sondern auf Arsenik und ähnlich wirkende Stoffe zurückgreifen will.

Unzweifelhaft ist die Unsicherheit der bis-

herigen Resultate in erster Linie darauf zurückzuführen, daß alle früheren Forscher mit Tumoren von nicht maximaler Virulenz gearbeitet haben. Ich war daher von vornherein bemüht nur voll virulentes Material zu verwenden, daß in 90 bis 100 Proz. der Fälle anging, und dessen Virulenz durch eine große Anzahl von Kontrollimpfungen für jeden Einzelfall bewiesen wurde.

Im Gegensatz zu meinen Vorgängern, die chemisch-abgetötes Karzinomgewebe verwandten, habe ich an erster Stelle einen anderen Modus der Immunisierung versucht, welcher sich der Methode der Impfung mit einem abgeschwächten Virus anschließt. Wie ich schon oft wiederholt habe, ist das spontane Karzinom einer Maus gegenüber den gewöhnlichen Mäusen ein durchaus unschuldiges Agens, indem gewöhnlich von 100 Impfungen nicht einmal 1 Proz. angeht. Wählt man aber gar hämorrhagische Tumoren, die so häufig vorkommen, so ist die Chance, daß diese Impfung Karzinom auslösen könnte, noch eine weit geringere; ich würde sie nicht höher als $^1/_5$ Proz. taxieren. Wenn man nun Mäuse, die eine solche Impfung durchgemacht haben, nach einiger Zeit mit unserem hochvirulenten Material nachimpft, so kann man sich leicht davon überzeugen, daß diese Mäuse in der überwiegenden Anzahl sich als immun erweisen. Die Zahlen schwanken in einzelnen Versuchen von 66—94 Proz. Diese Schwankungen können nicht überraschen, da die verschiedenen Versuche in der zeitlichen Anordnung, in der Menge des zugeführten Karzinombreis variieren und von manchen Wechselfällen des Experiments abhängig sind. Aber einen starken immunisatorischen Effekt schon einer einmaligen Injektion habe ich nie vermißt und zweifle nicht daran, daß durch eine Wiederholung der Prozedur ein Vollresultat leicht und sicher zu erzielen ist.

Diese Immunität tritt rasch, schon nach 7 bis 14 Tagen ein und hält wochen- und monatelang

an. Ich glaube, daß dieses Resultat, das ich im Laufe von mehr als einem Jahre immer und immer wieder konstatieren konnte, ein außerordentlich erfreuliches ist. Einen noch bessern Erfolg erzielt man, wenn man aus den Impfserien, die mit virulentem Karzinom erhalten sind, diejenigen Mäuse, bei denen die erste Impfung nicht angegangen ist, nachimpft. Man wird dann stets sehen, daß diese Tiere auch auf diese zweite Impfung nicht reagieren.

Die wichtige Frage nach der Spezifität dieser Erscheinung kann mit wenigen Worten dahin beantwortet werden, daß im allgemeinen eine Vorimpfung mit einem Karzinom sowohl gegen alle anderen Karzinom- wie Sarkomstämme und ebenso eine Vorimpfung mit einem Sarkom gegen alle übrigen Sarkom- und Karzinomstämme immunisiert. Es handelt sich also hier um eine aktive Immunität, die gleichmäßig gegen Sarkom und Karzinom gerichtet ist.

Die nächste Frage war nun die, wie sich denn das Chondrom gegenüber dieser Immunitätsform verhält. Ich habe eine größere Reihe von einschlägigen Versuchen, die aber noch nicht abgeschlossen sind, angestellt und hierbei doch den Eindruck bekommen, daß bei Tieren, die eine Karzinom- oder Sarkomimmunität besitzen, auch das Chondrom in einem Teil der Fälle — aber wohlgemerkt nur in einem Teil — langsamer oder auch vielleicht gar nicht zum Anwachsen gelangt. Offenbar tritt eine ausreichende Chondromimmunität nur ein, wenn es gelingt, die Sarko-Karzinomimmunität ad maximum zu steigern, und das scheint nicht ganz leicht zu sein.

Sehr wichtig erscheint mir die Tatsache, daß bei zwei immunisierten Mäusen sich erst nach vier Monaten die ersten Anfänge der Chondrombildung gezeigt haben. Am einfachsten wird man das so erklären, daß nach dieser langen Zeit die Immunität abgenommen hatte, und nunmehr die noch vorhanden gebliebenen Chondromreste die

Möglichkeit hatten auszuwachsen. Wir sehen hier ein weiteres Moment zutage treten, welches bei der Transplantation eine große Rolle spielt, nämlich die Lebenszähigkeit der eingeführten Zellen. Das tardive Wachstum zeigt, daß die Chondromzellen vier Monate subkutan gewissermaßen eine vita latens geführt haben — wie wir sie den abgesprengten Keimen, die nach Cohnheim's Theorie die Grundlage der Karzinose darstellen, zuschreiben müssen — und erst zur Aktivität gelangt sind, nachdem durch Verringerung der Immunität für sie die Wachstumsmöglichkeit gegeben war. Die Lebenszähigkeit der Karzinomzellen, die wir subkutan eingeführt haben, hängt sehr von dem angewandten Stamme ab. Bei den von grauen Mäusen stammenden Primärtumoren und deren ersten Abimpfungen entwickeln sich — natürlich ebenfalls bei grauen Mäusen — kleinste Tumoren erst nach vielen Wochen. Man wird daher diesen Zellen eine relativ hohe Lebenszähigkeit zuschreiben müssen. Dagegen sind die Zellen unserer angezüchteten hochvirulenten Karzinome relativ fragil; was sich nicht in den ersten 8 Tagen entwickelt, geht gewöhnlich in toto zugrunde und bildet keinen Anlaß zu tardiver Tumorbildung.

Es kann kein Zweifel sein, daß die Fälle der erworbenen Immunität aktiver Art und auf die Bildung von spezifischen Antikörpern zurückzuführen sind. Der Umstand, daß die Antikörper nicht, wie man das allgemein voraussetzen könnte, streng spezifisch, sondern in gleicher Weise gegen Karzinom und Sarkom, partiell wohl auch gegen Chondrom gerichtet sind, kann vielleicht später praktisch von Bedeutung werden und ist auch theoretisch von größtem Interesse. Nach dem Sinne der Seitenkettentheorie werden wir annehmen müssen, daß vielleicht den verschiedenartigen Tumorzellen gemeinschaftliche Gruppen zukommen, die als solche für das Zustandekommen der Tumorbildung von

größter Wichtigkeit sind. Dieselben Gruppen leiten, je nachdem sie an einer Bindegewebszelle oder an einer Epithelzelle sitzen, zu Karzinom oder Sarkom über. Am leichtesten und einfachsten würde man sich die Verhältnisse erklären können, wenn man annehmen wollte, daß diese Tumorrezeptoren diejenigen sind, die die Wuchsstoffe aufzunehmen vermögen. Gerade die allerletzten Zeiten haben uns einen höchst interessanten Aufschluß über die Existenz solcher Wuchsstoffe gebracht, indem Starling in Erweiterung der Born-Frankel'schen Nidationstheorie des Ovulum den Nachweis erbrachte, daß das nur rudimentär angelegte Mammaorgan weiblicher Kaninchen zu einer der Gravidität entsprechenden Zunahme gelangt, wenn man dem Kaninchen subkutan den Preßsaft von Kaninchenembryonen zuführt. Wir werden uns daher den Effekt dieser Wuchsstoffe so vorzustellen haben, daß unter dem Einfluß ihrer Verankerung die Zellernährung eine erhöhte wird, vielleicht unter Bildung zahlreicherer und aviderer Nahrungsrezeptoren.

Ich muß mich hier mit dieser Andeutung bescheiden und darf vielleicht nur einige Punkte noch, die von allgemeinem Interesse sind, hier kurz berühren. Nachdem wir gesehen haben, daß die künstlich erzeugte aktive Immunität bei unseren Mäuseversuchen in gewissem Sinne keine engbegrenzte ist, sondern einen weitgehenden Charakter besitzt, so daß man mindestens von einer Pluri-, vielleicht auch von einer Geschwulst-Panimmunität sprechen kann, wird die Frage auftauchen, ob denn auch die natürliche atreptische Immunität der Tiere einen solchen mehr diffusen Charakter besitzt. Die experimentelle Entscheidung dieser Frage ist außerordentlich schwer, jedoch glaube ich, daß vielleicht gewisse Erfahrungen der pathologischen Anatomie in diesem Sinne zu verwerten sind. Es ist Ihnen ja bekannt und insbesondere Herr Dr. Albrecht-Frankfurt hat seit Jahren immer wieder die Aufmerksamkeit

darauf gelenkt, daß man bei genauem Nachsehen häufig nicht nur einen einzelnen Tumor, sondern eine Kombination von verschiedenartigen Tumoren in demselben Organismus nachweisen kann, ev. neben dem Vorhandensein anderer Entwicklungsanomalien. Diese Erscheinung ist ja ohne weiteres mit der Theorie von Cohnheim zu erklären, aber es ist doch immer die Frage, warum denn diese Residuen Jahrzehnte, 20, 30, ja 40 Jahre im Organismus lagern können, ohne zur Tumorbildung Anlaß zu geben. In diesem Falle ist es sehr wahrscheinlich, daß das ziemlich gleichzeitige Aufgehen aller versprengten Keimreste durch eine allgemeine Ursache, nämlich durch konstitutionelle Änderungen des Organismus veranlaßt ist, die Tumorbildung also in letzter Instanz auf einer Abschwächung der Avidität des Rezeptorenapparates beruht. Ich glaube daher, daß verlagerte Keime zwar eine sehr große Rolle in der Geschwulstätiologie spielen, aber an und für sich sind sie absolut nicht ausreichend, um zu Neubildungen zu führen, sondern es gehört hierzu nach meiner Ansicht, und ich befinde mich hierin nach seinen Ausführungen in Meran in Übereinstimmung mit Herrn Kollegen Albrecht, noch ein zweites, allerwichtigstes Moment: das ist die Herabstimmung des normalen Charakters der Atrepsie. Ich bin überzeugt, daß aberrierende Keime bei dem kolossal komplizierten Organismus der fötalen und postfötalen Entwicklung außerordentlich häufig vorkommen, daß sie aber glücklicherweise bei der überwiegenden Mehrzahl der Menschen vollkommen latent bleiben, dank der Schutzvorrichtungen des Organismus. Würden diese nicht bestehen, so könnte man vermuten, daß das Karzinom in einer geradezu ungeheuerlichen Frequenz auftreten würde.

Die Anschauungen, die ich vorgetragen habe, sind das Resultat langjähriger und sehr kostspieliger Versuche, die mir ermöglicht waren durch die Initiative der Regierung und des Frank-

furter Magistrats, insbesondere Sr. Exzellenz Dr. Althoff und des Herrn Oberbürgermeisters Adickes, sowie durch die hochherzige Stiftung einer Anzahl Donatoren. Wie Sie sehen, habe ich nur einem Teil der hier in Frage kommenden Probleme näherzutreten versucht. Die Frage nach den letzten Ursachen der Tumorgenese habe ich nicht aufklären können. Besonderen Umständen, die mit irgendwie zwingender Gewalt, oder auch nur mit Wahrscheinlichkeit für den parasitären Standpunkt sprechen, bin ich selbst nicht begegnet, jedoch bin ich weit entfernt, in dieser Frage eine definitive Entscheidung treffen zu wollen. Jedoch glaube ich den Beweis erbracht zu haben, daß es für ein praktisches Arbeiten vollkommen ausreicht, wenn man — wie das z. B. auch Jensen getan hat — die Karzinomzelle an und für sich als einen koloniebildenden Parasiten ansieht. Hier war es insbesondere die Aufklärung des Wesens der natürlichen und künstlichen Immunität, die mich besonders beschäftigt hat. Der von mir erbrachte Nachweis, daß eine aktive Immunität erreichbar ist, daß sich diese Immunität auf eine Reihe verschiedener Geschwülste gleichmäßig erstreckt, sind die Hauptresultate meiner Arbeit. Besonders hervorheben möchte ich, daß es mir schon jetzt gelungen ist, trotz der Verwendung der denkbar bösartigsten Tumorgeneration bei meinen Versuchen einen durchaus zufriedenstellenden, teilweise sogar glänzenden Immunisierungseffekt zu erzielen, und das ermutigt, unentwegt auf diesem Wege weiter fortzuschreiten. Ich bin überzeugt, daß es bei Verwendung geeignet abgetöteter Materialien und ev. bei wiederholter Zuführung derselben möglich sein wird, jederzeit eine volle Immunität aller Versuchstiere zu erreichen.

Sie sehen also, daß wir alle Veranlassung haben, der weiteren Entwicklung dieser immunisatorischen Fragen hoffnungsvoll entgegenzusehen.

Einige beherrschende Bollwerke der Festung

sind, wenn ich zu meinem eingangs erwähnten Vergleiche zurückkehren darf, schon in unseren Händen, und die anderen werden hoffentlich auch bald folgen, so daß dann die Hauptaufgabe, die Bekämpfung des menschlichen Krebses mit Aussicht auf Erfolg in Angriff genommen werden kann. Glücklicherweise haben sich bei uns in Deutschland, Amerika, England, kurz überall allererste Kräfte dieser Aufgabe gewidmet, und ich hoffe, daß es den vereinten Anstrengungen gelingen wird, dieses hohe Ziel zu erreichen.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdruckerei), Naumburg a. S.

Priv.-Doz. Dr. **Hentze** in Kiel. (Der üble Mundgeruch, seine Ursachen und Behandlung.)
Priv.-Doz. Dr. **F. Hirschfeld** in Berlin. (Die Prognose des Diabetes.)
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Hoffa** in Berlin. (Die Behandlung d. tuberkulösen Coxitis im Kindesalter. — Die erste Hilfe bei Knochenbrüchen und Verrenkungen. — Die Röntgenographie i. d. Orthopädie.)
Dr. **W. Holdheim** in Berlin. (Zweite Versammlung d. Tuberkuloseärzte Deutschlands. — Die Tuberkulintherapie in der ambulanten Behandlung. — 9. Hauptversammlung des deutschen Zentralkomitees zur Errichtung von Heilstätten für Lungenkranke in Berlin.)
Dr. **E. Holländer** in Berlin. (Zur Technik der Hautnaht.)
Dr. **Immelmann** in Berlin. (Die Gelenkerkrankungen im Röntgenbilde. — Die Röntgenstrahlen als Heilmittel.)
Prof. Dr. **P. Jacob** und Prof. Dr. **A. Rosenberg** in Berlin. (Die Technik der Lungeninfusion.)
Weil. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Jolly** in Berlin. (Arzt und Geisteskranke.)
Dr. **M. Joseph** in Berlin. (Der Zusammenhang von Mundhöhlen-Erkrankungen mit Dermatosen.)
Prof. Dr. **H. Kionka** in Jena. (Die Chinintherapie bei Malaria.)
Geh. Ob.-Med.-Rat Prof. Dr. **Kirchner** in Berlin. (Die soziale Bedeutung der Volksseuchen und ihre Bekämpfung. — Robert Koch zum 60. Geburtstage. — Aufgaben und Erfolge der Tuberkulose-Bekämpfung. — Ansprache bei der Eröffnung des Vortragszyklus „Erste ärztliche Hilfe". — Die öffentlichen Berufspflichten des Arztes.)
Dr. **C. Klieneberger** in Königsberg. (Die Typhusdiagnose mittels Widaluntersuchungen in zentralisierten Stationen.)
Stabsarzt Dr. **M. Kob** in Berlin. (Technik und Indikationen der Intubation.)
Prof. Dr. **Koblanck** in Berlin. (Die Behandlung großer eitriger Wundhöhlen in der Gynäkologie.)
Prof. Dr. **König** in Altona. (Die Chirurgie bei gutartigen Magenerkrankungen.)
Prof. Dr. **Köppen** in Berlin. (Ueber Simulation.)
San.-Rat Dr. **Krabbel** in Aachen. (Wie soll sich der praktische Arzt bei Bauchverletzungen verhalten?)
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Kraus** in Berlin. (Die Erkennung d. Tuberkulose, mit vorwiegender Berücksichtigung der Frühdiagnose. — Herzschwäche und Bewußtseinsstörungen.)
Dr. **Kretschmann** in Magdeburg. (Nasenbluten und seine Behandlung.)
San.-Rat Dr. **Kron** in Berlin. (Nerven und Zähne.)
Prof. Dr. **Kruse** in Bonn. (Aetiologie und Prophylaxe der Ruhr.)
Dr. **F. v. Kuester** in Charlottenburg. (Das Sammeln photographischer Diapositive und eine praktische Erleichterung bei deren Herstellung. — Die Technik der Antipyrininjektionen bei Gesichtsneuralgie und Ischias.)
Prof. Dr. **Robert Kutner** in Berlin. (Zur Diagnose und Behandlung der Blasen- und Nierentuberkulose. — Zur Behandlung d. unfreiwilligen Harnentleerung. — Ursachen und Behandlung von Blutungen aus dem Harnapparat.)
Dr. **A. Kuttner** in Berlin. (Ueber das Heufieber und seine neue Behandlungsmethode.)
Prof. Dr. **Leopold Kuttner** in Berlin. (Zur Behandlung des Gallensteinleidens. — Die Rekto-Romanoskopie und iher Technik.)
Dr. **H. Kümmell** in Hamburg. (Die Bedeutung der Röntgenographie für die Chirurgie.)
Prof. Dr. **Küttner** in Tübingen. (Ueber Schußverletzungen und ihre Behandlung in der ärztlichen Praxis. — Die Bedeutung der Röntgenstrahlen für die Kriegschirurgie.)
Dr. **B. Laquer** in Wiesbaden. (Das preußische Volkswohlfahrtamt und seine Aufgaben.)
Priv.-Doz. Dr. **Lazarus** in Berlin. (Ueber alimentäre Glykosurie.)
Gen.-Arzt a. D. **Lindner** in Cassel. (Beobachtung über die Wirkung des Veronals bei nervöser Agrypnie.)
Geh. Justiz-Rat Prof. Dr. **von Liszt** in Berlin. (Die Verantwortlichkeit bei ärztlichen Handlungen.)
Prof. Dr. **Martin** in Greifswald. (Ueber die Erkrankungen der sogenannten Adnexorgane des Uterus.)
Dr. **G. Meier** in Berlin. (Technik und Indikationen der in der inneren Medizin gebräuchlichen Punktionen.)
Prof. Dr. **Mendel** in Berlin. (Die erste Hilfe beim Schlaganfall und beim epileptischen Anfall.)
Prof. Dr. **George Meyer** in Berlin. (Die Beförderung Schwerkranker. — Erste ärztliche Hilfe bei Erstickung und Ertrinken.)
Dr. **A. Moll** in Berlin. (Die Verantwortlichkeit bei Mitteilungen seitens des Arztes, mit besonderer Berücksichtigung d. Ratserteilung. — Ueber Psychotherapie in der Praxis, mit besonderer Berücksichtigung der Wachsuggestion. — Sexuelle Zwischenstufen.)
Prof. Dr. **Möller** in Belzig. (Heilstättenwesen und öffentliche Bekämpfung der Lungentuberkulose.)
Med.-Rat Dr. **Müller** in Kenzingen. (Neuer Perkussionshammer.)
Ob.-Arzt Dr. **Neumann** in Berlin. (Die Behandlung der Gangrän.)
Physikus Hafenarzt Dr. **Nocht** in Hamburg. (Ueber Tropenkrankheiten.)
Dr. **W. v. Oettingen** in Steglitz bei Berlin. (Zur Inzision der Interdigitalphlegmone. — Zur Frage der Appendicitisoperation. — Zur Behandlung des Klumpfußes Neugeborener. — Zur Methodik der Anästhesierung nach Oberst.)
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Olshausen** in Berlin. (Diagnose der Extrauterinschwangerschaft.)
Dr. **A. Oppenheim** in Berlin. (Neuerungen für die Chloroformnarkose.)
Prof. Dr. **Opitz** in Marburg. (Die Behandlung gefahrdrohender Blutungen in Schwangerschaft und Puerperium.)
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **J. Orth** in Berlin. (Die Beziehungen der Pathologie zu anderen Wissenschaften.)
Dr. **H. Oster** in Cöln. (Augenspiegel.)
Driv.-Doz. Dr. **Pankow** in Freiburg i. Br. (Zur operativen Behandlung des Uteruskarzinoms.)
Geh. Ob.-Med.-Rat Prof. Dr. **Pistor** in Berlin. (Die Organisation des Medizinalwesens und des ärztlichen Standes.)
Dr. **H. Pröll** in Dietfurt. (Ein Lüftungsgestell für Bettstücke.)
Prof. Dr. **Raehlmann** in Weimar. (Bisherige Resultate d. ultramikroskopischen Untersuchung. — Das Ultramikroskop, seine Technik und seine Anwendung zur Untersuchung von Blut und Sekretbestandteilen.)
Dr. **M. Radziejewski** in Berlin. (Schulärztl. Tätigkeit u. Augenerkrankungen.)

Referate über die Fortschritte auf den einzelnen Sondergebieten, unter Mitwirkung der Herren: Dr. K. Abel in Berlin (Frauenkrankheiten und Geburtshilfe), Dr. H. G. Albers-Schönberg in Hamburg (Röntgentechnik), Dr. P. Appelius in Wilmersdorf (Soziale Medizin), Prof. Dr. C. Benda in Berlin (Krebsforschung), Dr. P. Bernhardt in Dalldorf (Psychiatrie), Dr. Ph. Bockenheimer in Berlin (Chirurgie), Dr. A. Bruck in Berlin (Ohrenleiden), Dr. H. Coenen in Berlin (Chirurgie), San.-Rat Dr. Däubler in Regensburg (Tropenhygiene), Dr. Dworetzki in Moskau (Arzneimittellehre), Priv.-Doz. Dr. H. Finkelstein in Berlin (Kinderkrankheiten), Dr. E. Flade in Dresden (Soziale Medizin), Dr. P. Frangenheim in Altona (Unfallheilkunde), Dr. G. Gutmann in Berlin (Augenleiden), Dr. H. Gutzmann in Berlin (Sprachstörungen), Prof. Dr. G. Joachimsthal in Berlin (Orthopädie und Mechanotherapie), Prof. Dr. H. Kionka (Arzneimittellehre und Toxikologie), Dr. V. Klingmüller in Breslau (Dermatologie und Syphilis), Dr. Cl. Koll in Berlin (Augenleiden), Dr. Baron F. von Küster in Charlottenburg (Chirurgie), Prof. Dr. R. Kutner in Berlin (Harnleiden), Prof. Dr. L. Kuttner in Berlin (Magen- und Darmleiden), Dr. R. Ledermann in Berlin (Hautleiden und Syphilis), Dr. Meinicke in Berlin (Bakteriologie), Dr. K. Mendel in Berlin (Nervenleiden), Prof. Dr. E. Meyer in Berlin (Hals- und Nasenleiden), Dr. W. von Oettingen in Steglitz (Chirurgie), Dr. Ott in Berlin (Tuberkulose), Dr. Radziejewskii in Berlin (Augenleiden), Prof. Dr. H. Rosin in Berlin (Innere Medizin), Dr. E. Springer in Breslau (Arzneimittellehre), Dr. K. Steinitz in Berlin (Physikalische Therapie), Prof. Dr. Fr. Straßmann in Berlin (Gerichtliche Medizin), Dr. G. Zuelzer in Berlin (Innere Medizin).

Dr. **Ed. Reichmann,** dirigierender Arzt am St. Marien-Krankenhause in Berlin. (Ueber Singultus. — Ueber die Behandlung der chronischen Obstipation.)

Dr. **Ritter** in Berlin. (Ueber Zahnschmerz, seine pathognostische Bedeutung und Behandlung.)

Reg.- u. Geh. Med.-Rat Dr. **Roth** in Potsdam. (Die Rechtsgrundlagen f. d. Ausübung d. ärztl. Tätigkeit.)

Prof. Dr. **Rotter** in Berlin. (Blutungen aus den großen Gefäßen.)

Prof. Dr. **Rumpf** in Bonn. (Ueber die allgemeine Therapie bei fieberhaften Erkrankungen.)

Dr. **J. Samosch** in Breslau. (Die Medizin auf der 76. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Breslau.)

Dr. **H. E. Schmidt,** Assistent a. d. Univ.-Lichtinstitut in Berlin. (Die Entwicklung der Lichttherapie und ihre Bedeutung für die Behandlung der Hautleiden.)

Wirkl. Geh. Rat Prof. Dr. **M. Schmidt** in Frankfurt a. M. (Garcia zum 17. März 1905.)

Oberstabsarzt Prof. Dr. **Schumburg** in Hannover. (Ueber Kontaktinfektion.)

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Senator** in Berlin. (Anaemia splenica und Banti'sche Krankheit. — Blutungen aus dem Respirations- u. Verdauungstraktus.)

Prof. Dr. **Silex** in Berlin. (Ueber Glaukom und seine Behandlung.)

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Sonnenburg** in Berlin. (Verbrennung [einschl. Blitzschlag] und Erfrieren.)

Dr. **Staub** in Rosdzin. (Zur Diagnose und Verlauf des Flecktyphus.)

Dr. **A. E. Stein** in Wiesbaden. (Ueber Kompressionsblenden bei Röntgenaufnahmen.)

Prof. Dr. **Sticker** in Gießen. (Klinische Beobachtungen über Erkennung und Verlauf der Pest.)

Priv.-Doz. Dr. **P. Strafsmann** in Berlin. (Zur Technik und Indikation der künstlichen Eröffnung des Uterus.)

Prof. Dr. **Strauſs** in Berlin. (Ueber den Sauerstoff als Heilmittel.)

Dr. **A. Strauſs** in Barmen. (Sterilisierbare Irrigatorflasche.)

Prof. Dr. **Vulpius** in Heidelberg. (Ueber d. Behandlung d. spin. Kinderlähmung.)

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Waldeyer** in Berlin. (Die menschliche Anatomie in ihren Beziehungen zu anderen Wissenschaften und ihre Aufgaben für die Zukunft.)

Dr. **Wallenberg** in Danzig. (Die wichtigsten Merkmale für die Frühdiagnose einiger zentraler Nervenerkrankungen.)

Prof. Dr. **Wassermann** in Berlin. (Die Grundzüge der Serum- und Immunitätslehre. — Ueber epidemische Meningitis cerebrospinalis (Genickstarre). — Aerzte, ärztliches Studium und Fortbildungswesen in Amerika. — Der Typhus als Volksseuche.)

Oberarzt Dr. **F. Wenzel** und Prof. Dr. **O. Witzel** in Bonn. (Die Behandlung des eingeklemmten Bruches in der Praxis. 1. Taxis oder Herniotomie? 2. Der Bruchschnitt des praktischen Arztes.)

Prof. Dr. **Wesener** in Aachen. (Ernährung und Verdauungsstörungen der Säuglinge.)

Reg.- und Med.-Rat Dr. **Wodtke** in Köslin. (Die Technik der Impfung.)

Dr. **H. Wohlgemuth** in Berlin. (Vorzüge und Technik der Sauerstoff-Chloroformnarkose.)

Dr. **Wollenberg** in Berlin. (4. Kongreß der deutschen Gesellschaft für orthopädische Chirurgie.)

Prof. Dr. **Zabludowski** in Berlin. (Die Massage bei der Behandlung der habituellen Obstipation.)

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Ziehen** in Berlin. (Die Behandlung akuter Erregungszustände und Delirien bei Geisteskranken.)

Dr. **G. Zuelzer** in Berlin. (Zur Behandlung der gewöhnlichen Diarrhoe der Säuglinge. — Lumbalpunktion bei akuter Urämie. — Zur Digitalistherapie. — Die therapeutischen Resultate bei einigen degenerativen Erkrankungen d. Nervensystems. — Die Bedeutung der Widal-Gruber'schen Reaktion für die Typhusdiagnose.)

Dr. **R. Zuelzer** in Potsdam. (Diagnose und Therapie der Ischias.)

Assistenzarzt **J. Zwirn.** (Zur Technik orthopädischer Apparate aus Celluloid.)

und zahlreiche Aufsätze anderer hervorragender Autoren.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.), Naumburg a. S.